

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 8 月 2 日 (02.08.2001)

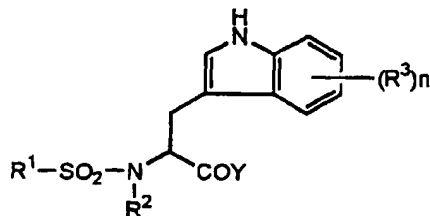
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/55133 A1

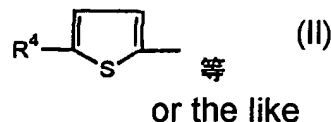
- (51) 国際特許分類: C07D 409/12, 403/12, 413/12, A61K 31/405, 31/41, 31/4245, A61P 43/00, 19/02, 29/00, 27/02, 1/02, 9/10, 9/02, 25/00, 27/06
- (74) 代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲五丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00412
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2001 年 1 月 23 日 (23.01.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-16370 2000 年 1 月 26 日 (26.01.2000) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 渡邊文彦 (WATANABE, Fumihiko) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲五丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUBSTITUTED TRYPTOPHAN DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 置換トリプトファン誘導体



(I)



(II)

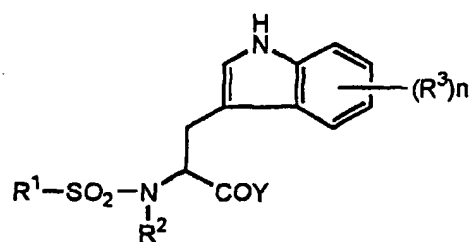
(57) Abstract: Compounds of the general formula (I), optical isomers of the same, prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts of them, or solvates thereof wherein R<sup>2</sup> is hydrogen or the like; R<sup>3</sup> is halogeno or the like; n is an integer of 1 to 3; R<sup>1</sup> is a group represented by, e.g., the general formula (II) (wherein R<sup>4</sup> is halogeno or the like); and Y is -OH or -NHOH.

[続葉有]



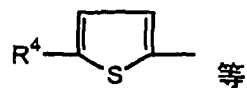
(57) 要約:

一般式 (I) :



[式中、 $R^2$ は水素原子等； $R^3$ はハロゲン等； $n$ は1～3の整数；

$R^1$ は式：



(式中、 $R^4$ はハロゲン等)； $Y$ は $-OH$ または $-NHOH$ ]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

## 明細書

## 置換トリプトファン誘導体

## 5 技術分野

本発明は、置換トリプトファン誘導体およびそれらを含有するメタロプロテアーゼ阻害剤に関する。

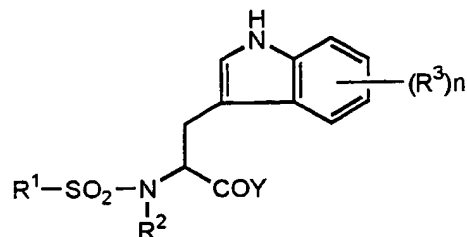
## 背景技術

- 10 細胞外マトリックスは、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン等から構成され、組織支持機能、細胞の増殖、分化、接着等の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、活性中心に金属イオンを含むプロテアーゼであるメタロプロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）が関与している。MMPにはMMP-1（I型コラゲナーゼ）からMMP-18ま
- 15 で多くのファミリーが報告され、本来の生理条件下では成長、組織改革等に作用している。しかし、組織破壊や繊維化を伴う各種病態（変形性関節炎、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周病、腫瘍の転移又は浸潤、ウイルス感染症（HIV感染症））では病態の進行と前記酵素の発現（活性）上昇が相関していることが報告されている。
- 20 MMP阻害作用を有する置換トリプトファン誘導体は、WO 97/27174、WO 99/04780、特開平11-246527、EP-0877018A1等に記載されている。

## 発明の開示

- 25 本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種の新規な置換トリプトファン誘導体が強いMMP阻害活性を示すことを見出した。

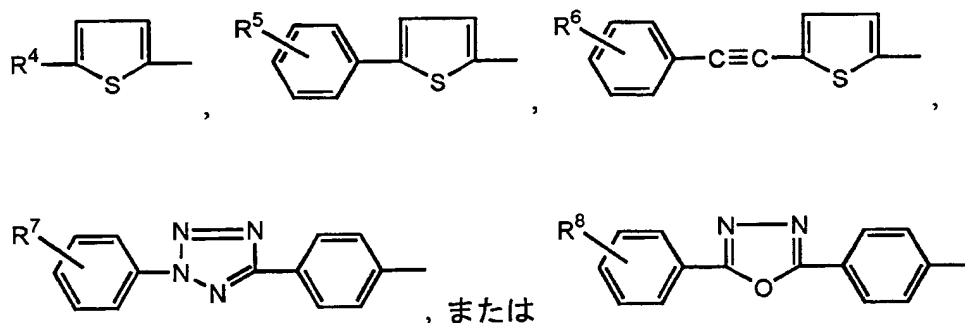
すなわち、本発明は、1) 一般式 (I) :



[式中、 $R^2$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよいアラルキル；

- 5  $R^3$ はハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または低級アルキルチオ；  
 $n$ は1～3の整数；

$R^1$ は式：



- (式中、 $R^4$ は水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級  
 10 アルキルオキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、またはニトロ；

- $R^5$ は水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキル  
 オキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、または非芳  
 香族複素環基、ただし、 $R^5$ が2つの低級アルキルによって置換されているアミ  
 15 ノである場合は、 $R^3$ は6-メチルオキシまたは5-フルオロではない；

$R^6$ は水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキル  
 オキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、またはニトロ、ただ  
 し、 $R^6$ が低級アルキルである場合は、 $R^3$ は6-ヒドロキシまたは6-低級アル

キルオキシではない；

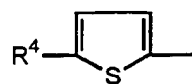
$R^7$ はハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、またはニトロ；

$R^8$ は水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、またはニトロ)；

Yは $-OH$ または $-NH-OH$ で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、に関する。

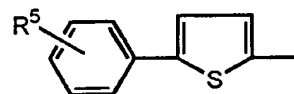
さらに詳しくは、以下に示す2)～12)に関する。

10 2)  $R^1$ が式：



で表わされる基であり、 $R^4$ がハロゲンである1)記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

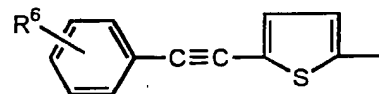
15 3)  $R^1$ が式：



で表わされる基であり、 $R^5$ が置換されていてもよいアミノまたは非芳香族複素環基、ただし、2つの低級アルキルによって置換されているアミノである場合は、 $R^3$ は6-メチルオキシまたは5-フルオロではない、である1)記載の化合物、

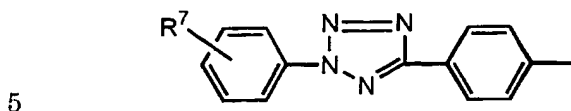
20 その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

4)  $R^1$ が式：



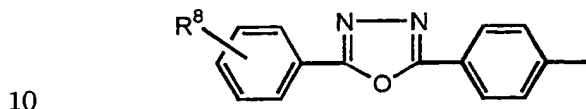
で表わされる基であり、 $R^6$ が低級アルキルである 1) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5)  $R^1$ が式：



で表わされる基であり、 $R^7$ が低級アルキルオキシである 1) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

6)  $R^1$ が式：



で表わされる基であり、 $R^8$ がハロゲンである 1) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

7)  $R^2$ が水素原子である 1) ~ 6) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

8)  $R^3$ がハロゲン、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ、 $n$ が1である 1) ~ 7) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

9) 1) ~ 8) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

10) 1) ~ 8) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

11) マトリックスメタロプロテアーゼが関与する疾患を治療するための医薬を製造するための 1) ~ 8) のいずれかに記載の化合物の使用。

1 2) 1) ~ 8) のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物のマトリックスメタロプロテアーゼが関与する疾患を治療する方法。

- 5      本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。ハロゲンとしては、フッ素、塩素、および臭素が好ましい。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」とは、炭素原子数 1 ~ 8 の直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C 1 ~ C 6 アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C 1 ~ C 3 アルキルが挙げられる。

10

- 本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。
- 15

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が 1 または 2 以上置換したものを包含し、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

20

- 本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複素環基」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に 1 個以上含む非芳香族の 5 ~ 7 員環またはそれらが 2 個以上縮合した環を包含
- 25



する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、イミダゾリジニル（例えば、2-イミダゾリジニル）、ピラゾリジニル（例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾリニル（例えば、ピラゾリニル）、ピペリジル（例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル）、ピペラジニル（例  
5 えば、1-ピペラジニル）、インドリニル（例えば、1-インドリニル）、イソ  
インドリニル（例えば、イソインドリニル）、モルホリニル（例えば、モルホリ  
ノ、3-モルホリニル）等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、  
n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキ  
10 シ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましく  
は、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、  
n-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙  
げられる。

15 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」な  
る用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまた  
はアリアル部分が前記「アリアル」であるアリアルカルボニルを包含する。例え  
ば、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級  
アルキル」および「アリアル」は後述のそれぞれの置換基によって置換されてい  
20 てもよい。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換されて  
いてもよいアミノ」なる用語は、前記「低級アルキル」、前記「アリアル」、前  
記「アラルキル」、または前記「アシル」で1または2個所置換されいてもよい  
アミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメ  
25 チルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチル  
アミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、

ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

- 本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、
- 5 ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、アシル、アシルオキシ、アリアルオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

10

発明を実施するための最良の形態

- 本発明化合物（I）は、WO 97/27174等に記載の方法で合成することができる。ただし、出発原料となる置換基を有するトリプトファン誘導体は、4位および7位置換体は Tetrahedron Lett. 1989, 39, 4703、5位置換体は Chem.
- 15 Pharm. Bull. 1984, 32, 2126、6位置換体は Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2544等に記載の方法に従って合成することができる。

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を含むする。

- 「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も
- 20 包含される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法
- 25 によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基を有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N,N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な酸無水物とを反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-\text{OCCOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCCO}(\text{t-Bu})$ 、 $-\text{OCCOC}_{15}\text{H}_{31}$ 、 $-\text{OCCO}(\text{m-COONa-Ph})$ 、 $-\text{OCCOCH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ 、 $-\text{OCCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$  等が挙げられる。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れた MMP 阻害活性を示し、マトリックス分解を阻害する。

具体的には、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、ウイルス感染

- 症（例えば、H I V感染症）の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、
- 5 骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫症、マラリア、クローン病、髄膜炎、心不全、喘息性気道炎、動脈硬化症、および胃腸潰瘍の治療剤として使用することができる。

- 本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、
- 10 顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

- 15 投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100 mg/kg/日であり、好ましくは1～20 mg/kg/日である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

- 20 実施例中、以下の略号を使用する。

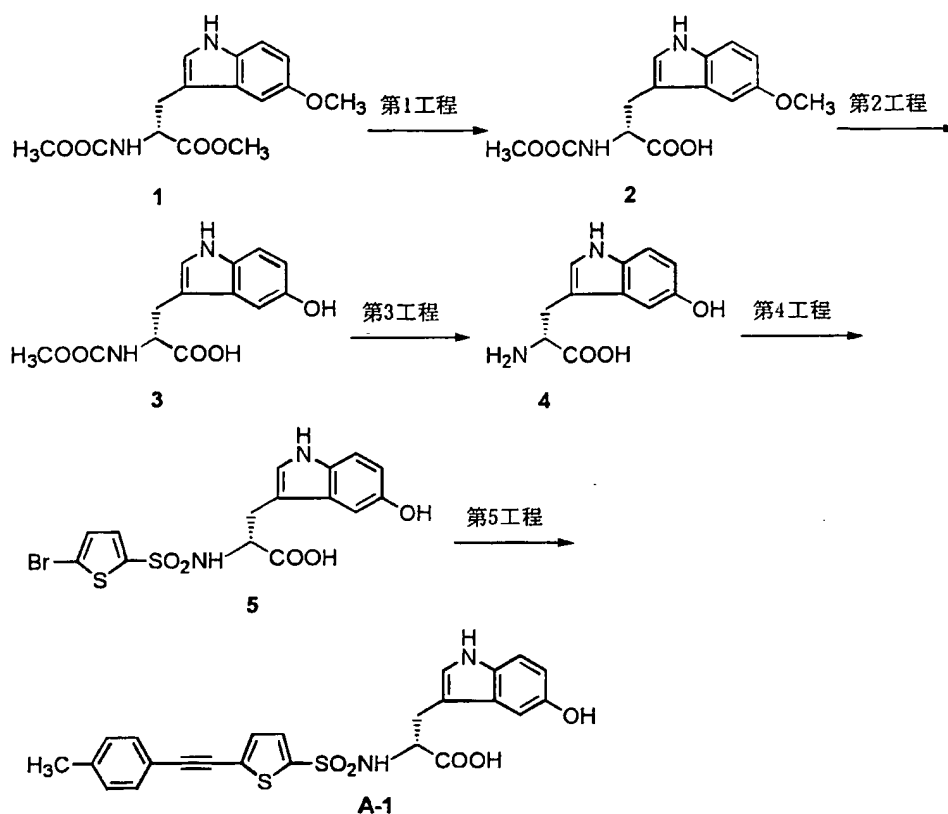
Me：メチル

Ac：アセチル

DMF：N，N-ジメチルホルムアミド

実施例

- 25 実施例1 化合物(A-1)の調製



## (第 1 工程)

出発原料 (1) は K. Irie 等の方法に従って合成した (Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2126)。化合物 (1) (7g, 22.9mmol) をテトラヒドロフラン (140mL) に溶解し、  
 5 氷冷下に 1mol/L NaOH (46mL)、次いで MeOH (28mL) を加えた。反応液を 1 時間  
 20 分攪拌した後、2mol/L HCl (40mL) に注ぎ、酢酸エチル (100mL x 2) にて抽出  
 した。有機層は水 (50mL) および飽和食塩水 (50mL) で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、減圧  
 濃縮し、淡茶色泡状物 7.34g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.04 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.19 (m, 1H),  
 10 6.71 (dd, J=2.1, 8.7Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22 (d,  
 J=8.4Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.1Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 12.5 (br s, 1H).

Mass(m/e)[M+H]<sup>+</sup> 293.

## (第 2 工程)

上記で得た化合物 (2) (7.3g) を塩化メチレン (140mL) に懸濁し、窒素気流下

70℃ (ドライアイス-アセトン浴)に冷却後、三臭化ホウ素(1M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液、69mL)を 23 分かけて滴下した。氷浴に替え、3.5 時間攪拌した。氷冷した 2mol/L HCl (200mL)に注ぎ、食塩を加えた後、酢酸エチル(400mL, 200mL)にて抽出した。有機層を飽和食塩水(200mL x 2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後、減圧濃縮し、黄色泡状物 6.75g を得た。<sup>1</sup>H-NMR により未反応の化合物 (2) を約 17% 含むことを確認したが、精製せずに次反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.95 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 6.58 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.6 (s, 1H), 12.6 (br s, 1H).

10 Mass(m/e)[M+H]<sup>+</sup>279.

(第 3 工程)

上記で得た化合物 (3) (2.9g) をアセトニトリル(30mL)に溶解し、ヨウ化トリメチルシラン(4.2mL, 29.5mmol)を室温下に加え、50℃ (油浴温) で 45 分加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、暗茶色泡状物 4.5g を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.15 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.63 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.13 (br s, 3H), 10.73 (s, 1H), 13.8 (br s, 1H).

Mass(m/e)[M+H]<sup>+</sup>221.

(第 4 工程)

20 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3.1g を水(30mL)に溶解し、氷冷下に上記で得た未精製の化合物 (4) (4.64g) のアセトン溶液(30mL)を加えた。更に 5-ブロモ-2-チオフェンスルホンクロリド(2.56g, 9.79mmol)を加え、40 分間攪拌した。水(50mL)に注ぎ、ジエチルエーテル(100mL)で洗浄した。水層を 2mol/L HCl (30mL)で酸性にした後、酢酸エチル(100mL x 2)にて抽出した。有機層を飽和食塩水(50mL x 2)で洗浄後、  
25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、減圧濃縮し、暗茶色泡状物 2.8g を得た。カラムクロマトに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH(100-1)-(10-1)で溶出し、化合物 (5) を含む画分を集め、減圧濃縮

し、暗黄色泡状物 0.72g を得た。一部を酢酸エチルより結晶化(30mg)し、残りおよび母液は合わせて濃縮し(0.67g)次反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.91 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 6.57 (dd,  $J=2.1, 8.4$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H), 7.1 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.58 (br, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.0–13.0 (1H).

$[\alpha]_D -15.9 \pm 1.1$  (28 °C, 0.504%, DMSO).

IR  $\text{cm}^{-1}$  (KBr) 3309, 1690, 1626, 1490, 1399, 1339, 1190, 1153.

HR-MS( $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Br}$ :444);  $[\text{M}-\text{H}]^-$ :

10  $m/e$  443--- $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2^{79}\text{Br}$ ,

$m/e$  445--- $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2^{81}\text{Br}$ .

(第 5 工程)

化合物 (5) (1.75g) 及び  $p$ -トリルアセチレン (0.91g, 7.83mmol) を乾燥 DMF (17mL) に溶解しアルゴン雰囲気下で  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、CuI、およびトリエチルアミンを加えた。反応液を 50°C (油浴温) で 2 時間加熱攪拌した後、水 (100mL) に注ぎジエチルエーテル (50mL) で洗浄した。水層を 2mol/L HCl (6mL) で酸性にし、酢酸エチル (100mL x 2) で抽出した。有機層を水洗し (100mL x 2)、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後、減圧濃縮し、暗茶色糊状物 2.1g を得た。カラムクロマトに付し  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (100-1)-(25-1) で溶出し、溶出された画分より晶出した結晶を濾取 (0.29g) した。濾液を集め減圧濃縮し、茶色泡状物 1.288g を得た。更に HPLC (Develosil 15/30;  $\Phi$  50 x 500mm; 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.2% AcOH); 254nm; 70mL/min) にて分取した。得られた淡茶色粗結晶 (0.81g) と上記結晶 (0.29g) を合わせ (1.1g)、MeOH- $\text{H}_2\text{O}$  より再結晶し、化合物 (A-1) を淡茶色針状晶として 864mg (HPLC 純度 98.6%) 得た。融点 200-202(dec)。

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.46 (s, 3H), 2.81 (dd,  $J=6.0, 14.4$  Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J=6.0, 14.4$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 6.57 (dd,  $J=1.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J=1.8$  Hz,

1H), 6.70 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.8Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.63 (br, 1H), 10.53 (d, J=1.8Hz, 1H), 12.79 (br, 1H).

IR  $\text{cm}^{-1}$  (KBr) 3390, 3283, 2206, 1730, 1371, 1340, 1205, 1156.

5  $[\alpha]_D + 34.7 \pm 1.5$  (27 °C, 0.505%, DMSO).

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 C, 57.84; H, 4.34; N, 5.47; S, 12.58.

実験値 C, 57.82; H, 4.45; N, 5.62; S, 12.86.

化合物 (A-2) ~ (A-13) を実施例 1 に記載の方法と同様の方法で合成  
10 した。物理恒数を表 1 ~ 3 に示した。



表 1

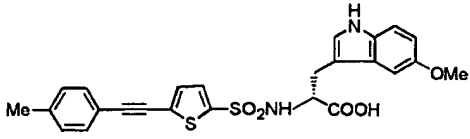
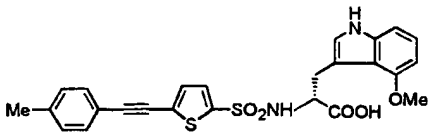
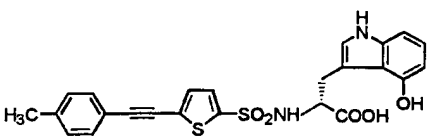
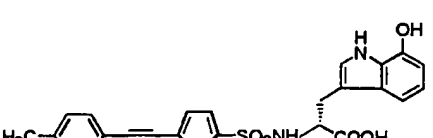
実施例 No.	化合物 No.	化学式	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
2	A-2		2.36 (s, 3H), 2.89 (dd, J=8.4, 14.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=6.0, 14.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 6.69 (dd, J=2.1, 9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.66 (br s, 1H), 10.67 (s, 1H)
3	A-3		2.36 (s, 3H), 2.90 (dd, J=8.7, 13.8 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=6.0, 13.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.17 (br s, 1H), 6.40 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.03 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.48 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H)
4	A-4		2.36 (s, 3H), 2.91 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 6.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.79 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 12.57 (s, 1H)
5	A-5		2.35 (s, 3H), 2.87 (dd, J=8.1, 14.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=6.3, 14.5 Hz, 1H), 4.00 (q, J=7 Hz, 1H), 6.48 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.76 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.69 (d, J=8.7 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 10.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 12.78 (br s, 1H)

表 2

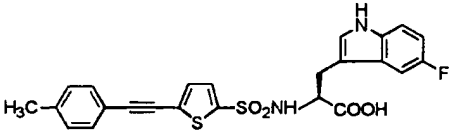
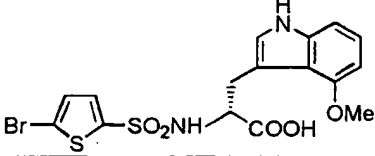
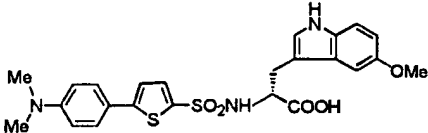
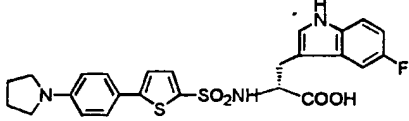
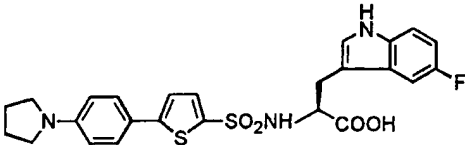
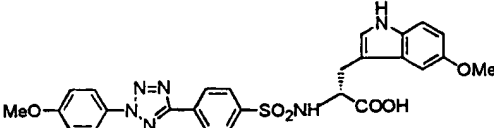
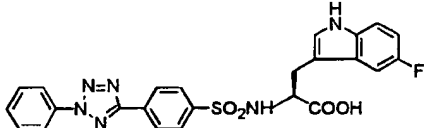
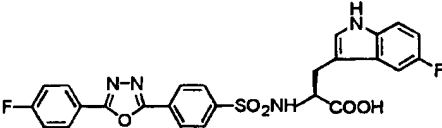
実施例 No.	化合物 No.	化学式	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
6	A-6		2.36 (s, 3H), 2.89 (dd, J=9.0, 14.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=5.4, 14.7 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 6.88 (dt, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.65 (br s, 1H), 10.95 (s, 1H), 12.85 (br s, 1H)
7	A-7		2.8-3.0 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.14 (br s, 1H), 6.39 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.8-7.0 (m, 5H), 8.44 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H)
8	A-8		2.90 (dd, J=7.5, 14.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 6H), 3.06 (dd, J=6.6, 14.7 Hz, 1H), 3.97 (q, J=6.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.4-7.5 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.40 (d, J=9.3 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 12.6 (br s, 1H)
9	A-9		1.97 (m, 4H), 2.90 (dd, J=8.1, 14.4 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=5.4, 14.4 Hz, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (dt, J=2.7, 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.7, 10.2 Hz, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.24 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (br s, 1H), 10.93 (s, 1H), 12.72 (br s, 1H)
10	A-10		1.97 (m, 4H), 2.89 (dd, J=7.5, 14.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=6.3, 14.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.83 (dt, J=2.4, 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.4, 10.2 Hz, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.24 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.38 (d, J=8.7 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H)

表 3

実施例 No.	化合物 No.	化学式	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
11	A-11		2.09 (s, 3H), 2.86 (dd, J=8.4, 14.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=8.4, 14.1 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 6.56 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.11 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.39 (br s, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.66 (br s, 1H)
12	A-12		2.85 (dd, J=9.0, 14.4 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=5.4, 14.4 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 6.72 (dt, J=2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 5H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.45 (d, J=8.7 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H)
13	A-13		2.83 (dd, J=8.1, 14.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=4.5, 14.4 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 6.71 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.54 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.25 (t, J=6.3 Hz, 2H), 8.47 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.86 (br s, 1H)

## 試験例

## 試験例 1 MMP-9 の単離と精製

MMP-9 は Y.Okada et al.(Yasunori Okada, Yukio Gonoji, Katsumi Naka, Katsuro Tomita, Isao Nakanishi, Kazushi Iwata, Kyoko Yamashita, and Taro Hayakawa. Matrix metalloproteinase 9(92-kDa gelatinase/type IV collagenase) from HT1080 human fibrosarcoma cells. Purification and activation of the precursor and enzymic properties J.Biol.Chem 1992,267,21712-21719)及びその他の方法(1)Yasunori Okada, Tatsuhisa Morodomi, Jan J.Engchild, ko Suzuki, Atsushi Yasui, Isao Nakanishi Guy salvesen and Hideaki Nagase、 Matrix metalloproteinase 2 from human rhumatoid synovial fibroblasts. Purification and activation of the precursor and enzymic properties. Eur.J.biochem. 1990,194,721-730 (2) Robin V.Ward, Rosalind M.Hembry, John J.Reynolds and Gillian Murphy The purification of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 from its 72kDa progelatinase complex. Biochem.J 1991,278,179-187)を組み合わせ、単離・精製した。即ち、Human fibrosarcoma ATCC HT1080 を 10% Fetal calf serum(FCS)を含む Dulbecco's ModifiedMedium (DMEM) で 37℃、48hrs (5%) 培養し Confluent にする。Confluent Cell は FCS を除いた DMEM で更に培養を行なう (2nd)。この培養時 MMP-9 を得る為には DMEM 中に 50ng/ml の Phorbol-12-myristate-13-acetate (TPA) を加える。TPA 処理培養液を遠心し (3000 rpm、15 min)、上清を限外濾過 (UP-20、Toyo-Roshi) で 約 450ml に濃縮した。この濃縮物を Gelatin-Sepharose、Concanavalin A-Sepharose にて精製を行なう。次に、MMP-9 画分を透析、限外濾過 (UP-20、Toyo-Roshi) で濃縮し、Sephacryl S-200、Green A matrix に吸着溶出し TIMP との分離を行なう。次いで、Procollagenase を TPCK-Trypsin (Final conc. 3  $\mu$ g/50  $\mu$  React.Mix) で活性化してアッセイに使用。

## 試験例 2 MMP-2 の単離と精製

MMP-2 は Calbiochem-Novabiochem International, Inc. より購入した。

## 試験例 3 各種 MMP の酵素阻害活性の測定方法

- 各種 MMP の酵素活性測定法は、C. Graham Knight, Frances Willenbrock and  
5 Gillian Murphy : A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous  
assays of the matrix metalloproteinases : FEBS LETT., 296, (1992), 263-266  
の方法に準じた。基質 : MOCac-Pro-Leu-Gly-Leu-A<sub>2</sub>Pr(DNP)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> は  
Peptide Institute, Inc. Osaka, Japan を用いた。阻害剤のアッセイは 1 つの化  
合物(阻害剤)について次の 4 つのアッセイを行う。

- 10 (A) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)、阻害剤  
(B) 基質(合成基質)、阻害剤  
(C) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)  
(D) 基質(合成基質)

それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

- 15 阻害(%) = { 1 - (A - B) / (C - D) } × 100

IC<sub>50</sub> は阻害(%)が 50%になる濃度を示す。

上記の方法により測定した阻害活性を表 4 に示した。

表 4

化合物 No.	IC <sub>50</sub> (MMP-2, $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> (MMP-9, $\mu$ M)
A-1	0.000223	0.00244
A-2	0.0106	0.0156
A-3	0.0228	0.174
A-4	0.000768	0.0243
A-5	0.00121	0.00649
A-6	0.0908	0.848
A-8	0.000617	0.00666
A-9	0.000137	0.000534
A-10	0.00404	0.012
A-11	0.00577	0.0160
A-12	0.0858	1.42

## 製剤例

## 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

5	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		<u>HPC-L</u>	<u>16 mg</u>
			1000 mg

- 式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン  
 10 ターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混  
 合末に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練  
 合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた  
 乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で櫛過し顆粒剤を得る。

## 製剤例 2

- 15 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

20	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	79 mg
		コーンスターチ	10 mg
		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>
			100 mg

- 式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン  
 ターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを  
 V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填  
 する。

## 25 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	<u>HPC-L</u>	<u>3 mg</u>

5 150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

#### 10 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
15	CMC-Na	15 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 mg</u>

150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合  
20 する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

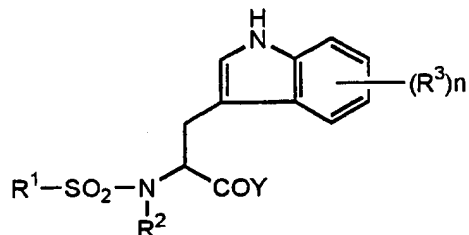
#### 産業上の利用可能性

本発明に係るスルホンアミド誘導体は、メタロプロテアーゼ阻害活性を有し、  
25 癌、腎炎、変形性関節症、心不全、自己免疫疾患等の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。



## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :

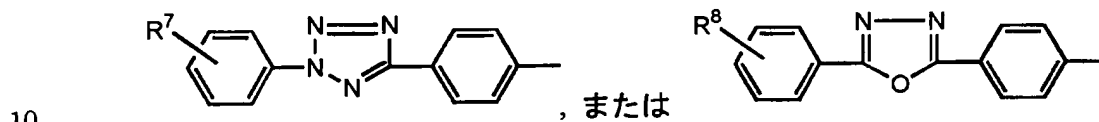
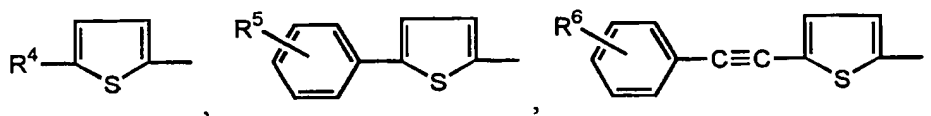


- 5 [式中、 $R^2$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよいアラルキル；

$R^3$ はハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または低級アルキルチオ；

$n$ は1～3の整数；

$R^1$ は式：



(式中、 $R^4$ は水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、またはニトロ；

- 15  $R^5$ は水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、または非芳香族複素環基、ただし、 $R^5$ が2つの低級アルキルによって置換されているアミノである場合は、 $R^3$ は6-メチルオキシまたは5-フルオロではない；

$R^6$ は水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキル

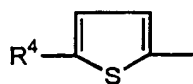
オキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、またはニトロ、ただし、 $R^6$ が低級アルキルである場合は、 $R^3$ は6-ヒドロキシまたは6-低級アルキルオキシではない；

$R^7$ はハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、またはニトロ；

$R^8$ は水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、またはニトロ）；

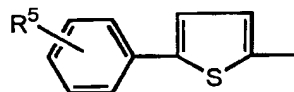
Yは-OHまたは-NHOH]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10 2.  $R^1$ が式：



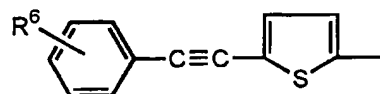
で表わされる基であり、 $R^4$ がハロゲンである請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

15 3.  $R^1$ が式：



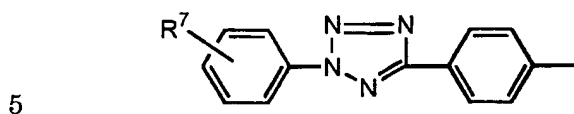
で表わされる基であり、 $R^5$ が置換されていてもよいアミノまたは非芳香族複素環基、ただし、2つの低級アルキルによって置換されているアミノである場合は、 $R^3$ は6-メチルオキシまたは5-フルオロではない、である請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

4.  $R^1$ が式：



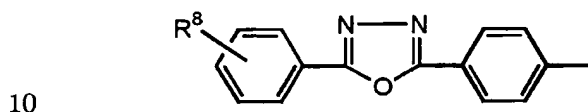
で表わされる基であり、 $R^6$ が低級アルキルである請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5.  $R^1$ が式：



で表わされる基であり、 $R^7$ が低級アルキルオキシである請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

6.  $R^1$ が式：



で表わされる基であり、 $R^8$ がハロゲンである請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

7.  $R^2$ が水素原子である請求項1～6のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

8.  $R^3$ がハロゲン、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ、 $n$ が1である請求項1～7のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

9. 請求項1～8のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

10. 請求項1～8のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

11. マトリックスメタロプロテアーゼが関与する疾患を治療するための医薬を

製造するための請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物の使用。

12. 請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物のマトリックスメタロプロテアーゼが関与する疾患を治療する方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00412

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D409/12, 403/12, 413/12, A61K31/405, 31/41, 31/4245, A61P43/00,  
19/02, 29/00, 27/02, 1/02, 9/10, 9/02, 25/00, 27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D409/12, 403/12, 413/12, A61K31/405, 31/41, 31/4245

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/27174, A1 (Shionogi and Co., Ltd.), 31 July, 1997 (31.07.97), Whole document, especially claims & CA, 2242416, A & AU, 9713195, A1 & EP, 950656, A1 & US, 6150394, A	1-5, 7-11
X	WO, 99/4780, A1 (Shionogi and Co., Ltd.), 04 February, 1999 (04.02.99), Whole document, especially claims & EP, 1029541, A1	1-11
PX	WO, 2000/15213, A1 (Shionogi and Co., Ltd.), 23 March, 2000 (23.03.00) & AU, 9956470, A	1-11
PX	WO, 2000/63194, A1 (Shionogi and Co., Ltd.), 26 January, 2000 (26.01.00) (Family: none)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
02 March, 2001 (02.03.01)

Date of mailing of the international search report  
13 March, 2001 (13.03.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00412

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claim 12 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D409/12, 403/12, 413/12, A61K31/405, 31/41, 31/4245, A61P43/00, 19/02, 29/00, 27/02, 1/02, 9/10, 9/02, 25/00, 27/06</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D409/12, 403/12, 413/12, A61K31/405, 31/41, 31/4245</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CA (STN), REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO, 97/27174, A1 (Shionogi and Co., Ltd.) 31.7月. 1997 (31.07.97) Whole document, especially claims &amp; CA, 2242416, A &amp; AU, 9713195, A1 &amp; EP, 950656, A1 &amp; US, 6150394, A</td> <td>1-5, 7-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO, 99/4780, A1 (Shionogi and Co., Ltd.) 4.2月. 1999 (04.02.99) Whole document, especially claims &amp; EP, 1029541, A1</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	WO, 97/27174, A1 (Shionogi and Co., Ltd.) 31.7月. 1997 (31.07.97) Whole document, especially claims & CA, 2242416, A & AU, 9713195, A1 & EP, 950656, A1 & US, 6150394, A	1-5, 7-11	X	WO, 99/4780, A1 (Shionogi and Co., Ltd.) 4.2月. 1999 (04.02.99) Whole document, especially claims & EP, 1029541, A1	1-11
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	WO, 97/27174, A1 (Shionogi and Co., Ltd.) 31.7月. 1997 (31.07.97) Whole document, especially claims & CA, 2242416, A & AU, 9713195, A1 & EP, 950656, A1 & US, 6150394, A	1-5, 7-11									
X	WO, 99/4780, A1 (Shionogi and Co., Ltd.) 4.2月. 1999 (04.02.99) Whole document, especially claims & EP, 1029541, A1	1-11									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>02.03.01</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>13.03.01</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>田村 聖子 印</p> <p>4C 9051</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>									

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 2000/15213, A1 (Shionogi and Co., Ltd.) 23. 3月. 2000 (23. 03. 00) & AU, 9956470, A	1-11
PX	WO, 2000/63194, A1 (Shionogi and Co., Ltd.) 26. 1月. 2000 (26. 01. 00) (ファミリーなし)	1-11



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲12は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。